Der Einfluß des Magnesiums auf die Retraktion des Blutgerinnsels

von

ERIKA PREISSLER

1958 №61

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

DER EINFLUSS DES MAGNESIUMS AUF DIE RETRAKTION DES BLUTGERINNSELS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von
Erika Preissler
aus Haid

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. N. H e n n i n g

Referent: Privatdozent Dr. K. H. H a c k e t h a l

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1958

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

P. Burkhard O.F.M.
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Problemstellung.	5
II. Die Blutgerinnung.	5
1. Der Blutgerinnungsvorgang im allgemeinen.	5
2. Die Retraktion.	8
a. Ursachen und Mechanismus der Retraktion.	8
b. Bedeutung der Retraktion für die Blutstillung.	12
c. Bedeutung der Retraktion für die "thrombogene Krankheit".	12
d. Methoden zur Bestimmung der Retraktion.	13
III. Bisherige Untersuchungen über die Magnesiumwirkung auf die Blutgerinnung.	15
IV. Frühere Untersuchungen der Retraktion.	17
V. Eigene Untersuchungen:	18
1. Feststellung der Normalschwankung der Retraktionszeit am eigenen Krankengut.	18
a. Methodik.	18
b. Einzelfälle.	19
c. Gesamtergebnis mit Errechnung der Fehlerbreite.	25
d. Zusammenfassung.	29
2. Feststellung der Retraktionszeit nach Magnesiumgaben.	29
a. Versuchsanordnung.	29
b. Einzelfälle.	31
c. Ergebnis.	40
d. Zusammenfassung.	43
VI. Zusammenfassung.	44
VII. Literaturverzeichnis.	47

I. Problemstellung.

Es wurde mir zur Aufgabe gestellt, die Magnesiumwirkung auf die R e t r a k t i o n des Blutgerinsels zu kontrol= lieren, nachdem vorher die Normalschwankungen der Retrak= tionszeit bei einer bestimmten Anzahl von stationären chirur= gisch Kranken festgestellt wurde.

II. Die Blutgerinnung.

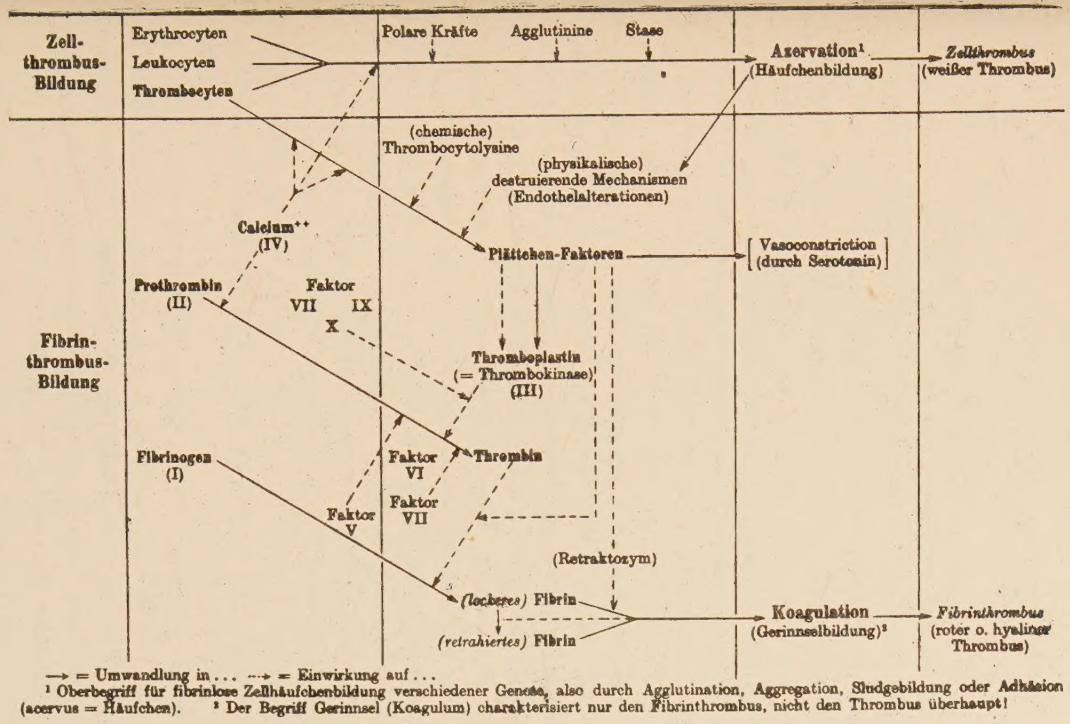
1. Der Blutgerinnungsvorgang im allgemeinen.

Der Blutgerinnungsvorgang ist komplizierter Natur. Die ihn bewirkenden Agentien werden als Blutgerinnungsfaktoren bezeichnet. Als erster dieser Faktoren wurde im Jahre 1832 das Fibrinogen gefunden. Es fogte 1872 die Isolierung des Prothrombins, 1883 die Entdeckung der Thrombokinase und schliesslich wurde 189o die Bedeutung der Calciumionen für den Blutgerinnungsvorgang erkannt. Man bezeichnete die ein= zelnen Faktoren in dieser Reihenfolge als Faktor I bis IV. Als MORAWITZ (29) zu Beginn unseres Jahrhunderts alles da= mals greifbare Wissen über die Blutgerinnung in seiner Theorie zusammenfasste, kannte er nur die genannten 4 Fak= toren, jedoch erwies sie sich als eine ausbaufähige Grund= lage für die weitere gerinnungsphysiologische Forschung.

Nach der klassischen Theorie der Blutgerinnung wird im Verlauf der ersten, der thrombinogenetischen Phase das Fer= ment Thrombin aus seiner unwirksamen Vorstufe, dem Prothrom= bin unter Anwesenheit von Calciumionen und unter Einwirkung der Thrombokinase in seine wirksame Stufe übergeführt und

wandelt in der zweiten, der fibrinogenetischen Phase das gelöste Fibrinogen in das feste Fibrin um. Die dritte Phase der Blutgerinnung ist die Retraktion des Blutkuchens. In der Nachphase erfolgt die Fibrinolyse. - Diese Theorie wurde in der neueren Zeit durch die Auffindung zahlreicher Faktoren erheblich kompliziert.

Im Rahmen dieser Arbeit ist die Stellung der Blutgerinnung in der Pathogenese der thromboembolischen Erkrankung von besonderer Bedeutung; Sie wird durch nachfolgendes Grundschema der Thrombusbildung veranschaulicht.



Grundschema der Thrombusbildung nach HACKETHAL (16)

2. Die Retraktion.

a. Ursachen und Mechanismus der Retraktion.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit interessiert besonders die 3. Phase der Blutgerinnung, die Retraktion.

Wenn man geronnenes Blut oder Plasma stehen lässt, zieht es sich nach einiger Zeit unter Auspressung von klarem Serum zusammen. Diese Phase der Blutgerinnung wird als Retraktion bezeichnet. Ursprünglich glaubte man, dass es sich bei diesem Vorgang um einen Schrumpfungsprozess, eine Synerese handelt. Diese Ansicht wird jedoch durch die Tatsache widerlegt, dass die Synerese zur Erreichung einer Volumenminderung um die Hälfte eine viel längere Zeit als die Retraktion des Blutgerinsels für eine Volumenminderung um 8o bis 9o % benötigt. (BUDTZ - OLSEN (5)) Während die Synerese direkt proportional der Gelkonzentration erfolgt, verhält sich die Retraktion indirekt proportional zur Fibrinogenkonzentration. Auch ASTBURY, van ZANDT HAWN und PORTER (1) halten den Vorgang der Retraktion nicht für eine Synerese, wenngleich sie ihn aus der Natur des Fibrins zu erklären suchen.

Andere haben die Auffassung, dass die Retraktion eine Folge der Neigung des Fibrins zur Polymerisation nach der Gerinnung im Sinne einer Entquellung bzw. einer Nachgerinnung sei. (EBECKE und KNÜCHEL (7))

In eine ganz andere Richtung weisen Beobachtungen, die schon 1878 von HAYEM (19) gemacht wurden, dass nämlich thrombocytenfreies Blut keine Retraktion zeigt. Die Folgerung dieser Beobachtung war, dass die Thrombocyten einen verantwotlichen Faktor für die Retraktion darstellen.

BIZZOZERO (3) entwickelte die Anschauung, dass die Fibrinmoleküle ein untereinander verbundenes Maschenwerk bilden, an

dessen Schnittpunkten die Thrombocyten sitzen. Die Struktur des Netzwerkes an sich soll aber nach WOLPERS und RUSKA (40) unabhängig von den Thrombocyten sein.

FRANK (12) nimmt an, dass die Thrombocytenhaufen im Fibrinnetz schrumpfen und dadurch die Retraktion bedingen.

ROSKAM (34) ist der Überzeugung, dass die Thrombocyten bei der Retraktion das Fibrin in seiner Neigung zur Retraktilität beeinflussen.

Ausmass und Schnelligkeit der Retraktion hängt nach TOKANTINS (37) von der Anzahl der Thrombocyten ab, die im agglutinablen Zustand im Fibrinmaschenwerk eingeschlossen sind.

FONIO (11) beobachtete im Dunkelfeld, dass die Thrombocyten Gerinnungszentren bilden von welchen Fibrinmaschen ausgehen, wobei sich das amorphe Gel auf diese dichteren Zentren zusammenzieht. Wenn die Gerinnung erfolgt ist, kommt es dann zu Abstossungsbläschen des Protoplasmas der Thrombocyten. Diese werden dadurch kleiner, sie rücken zusammen und üben so einen Zug auf die Fibrinmaschen aus, die sich nun wie ein Netz zusammenziehen. Auf diese Weise kommt die Retraktion und die Serumauspressung zustande. Die Thrombinkonzentration ist weiter nach FONIO (11) in der Nähe der Thrombocyten am grössten. Das Hyalomer ist bei den Thrombocyten der Träger des retraktionsauslösenden Faktors, des Retraktocyms. Die Granula des Granulomers sind die Träger des Gerinnungsfaktors wahrscheinlich des Thromboplastins oder eines praecursorischen Faktors. (FONIO(11))

Die experimentellen Untersuchungen von BUDTZ - OLSEN (5) lassen vermuten, dass die Thrombocyten bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin durch einen noch nicht definierbaren Faktor befähigt werden, ihre für die Retraktion bestimmende Funktion auszuüben. Demnach würde die Retraktion bereits in

der ersten Phase der Blutgerinnung einsetzen, und auch hier wäre somit die Retraktionskraft nicht im Fibrin, sondern in den Thrombocyten begründet.

JÜRGENS und STUDER (22) weisen darauf hin, dass die Retraktion vom Thrombin beschleunigt wird. Auch QUICK (32) bejaht diese Feststellung und erklärt sie damit, dass das von den Fibrinfasern adsorbierte Thrombin bei Übersteigen einer gewissen Konzentration auf die Oberfläche tritt und hier eine Plättchenadhaerenz bewirkt. Durch die Verkleinerung der von dem Fibrinnetz umschlossenen Hohlräume muss das hier durch kapillare Kräfte festgehaltene Serum austreten.

Neuerdings haben FENICHEL und SEEGERS (9) mitgeteilt, dass sie durch Zusatz von Serotonin in Abwesenheit von Plättchen eine normale Retraktion zu erzielen im Stande waren. Demnach wäre der retraktionsauslösende mit dem vasokonstriktorischen Faktor der Plättchen identisch. BRAUNSTEINER (4) jedoch hat bei Zugabe von Serotonin zum Blut von Thrombastheniekranken keinerlei Normalisierung der Retraktion beobachten können.

Nach MATIS (27) sind für die Grösse der Retraktion

1. die Thrombocyten verantwortlich. Die Anzahl der Thrombocyten verhält sich zur Retraktion direkt proportional. Sinkt die Anzahl der Thrombocyten unter einen bestimmten Wert ab, so ist keine Retraktion mehr beobachtbar. Es kann aber auch bei normaler Anzahl der Thrombocyten eine schwächere Retraktion vorliegen, nämlich dann, wenn eine funktionelle Minderwertigkeit derselben vorhanden ist.

2. Die Temperatur spielt für das Ausmass der Retraktion eine Rolle. Das Temperaturoptimum liegt bei 4o Grad C. Erhitzt man auf Temperaturen über 45 Grad C., so geht die Retraktilität verloren.

3. Die Fibrinogenkonzentration verhält sich indirekt proportional zur Retraktion. Fehlt die Retraktion, so kann es sich auch um einen Mangel an Fibrinogen handeln.

4. Auch die Anzahl der Erythrocyten stellt einen für die Retraktionsgrösse massgeblichen Faktor dar. Anzahl der Erythrocyten und Retraktion verhalten sich indirekt proportional. Die Erythrocyten wirken gewissermassen als "Gerinnungsballast". (MATIS (26))

Entsprechend den Tagesschwankungen der Thrombocyten findet man nach MATIS (26) auch eine physiologische Tagesschwankung der Retraktionszeit mit den kürzesten Werten in den frühen Nachmittagsstunden.

Wie schon angedeutet hat es sich gezeigt, dass verschiedene Erkrankungen eine Verkürzung, andere wieder eine Verlängerung der Retraktionszeit bewirken. So ist die Retraktion bei Thrombasthenie vermindert, bei einer Thrombopenie bleibt die Retraktion ganz aus.

MATIS (26) erkannte eine Gesetzmässigkeit der Veränderung der Retraktion am operierten Kranken: Bei chirurgisch Kranken tritt eine Verlängerung der Retraktionszeit neben einer Verlängerung der Prothrombinzeit auf. Am 2. Tage, oft auch schon am ersten Tag nach der Operation, lässt sich eine deutliche Verlängerung der Retraktionszeit erkennen. Es erfolgt dann ein Absinken der Dauer der Retraktionszeit unter den praeoperativen Wert gegen den 6. und 7. Tag, um in der Folgezeit wieder zu den Ausgangswerten anzusteigen. Diese Beobachtungen bestätigten sich auch zum Teil nach den vorliegenden Untersuchungen. Nach von KAULLA (23) ändern sich die die Retraktion bestimmenden Faktoren im postoperativen Verlauf und bieten so eine Erklärung für die geschilderten Beobachtungen.

Nach DAUBERT (6) besteht ein gewisser meteorotroper Einfluss auf die Gerinnbarkeit des Blutes, der in diesem Zusammenhang von Interesse ist.

b. Die Bedeutung der Retraktion für die Blutstillung.

Nach BRAUNSTEINER (4) verliert nach einer Verletzung das Endothel der Gefässwand die Eigenschaft einer nicht benetzbaren Oberfläche; Thrombocyten bleiben haften, bilden Pseudopodien aus und beginnen durch kleine Thrombinmengen, welche wahrscheinlich durch die bei der Verletzung gebildete Gewebsthrombokinase entstehen, angeregt, mit einer Aggregation. So bildet sich an der Verletzungsstelle ein weisser Thrombus; wiederum werden weitere Plättchenfaktoren frei. Es erfolgt durch diese Verhältnisse eine Aktivierung des Thrombins, das eine verstärkte Aggregation mit erneutem Freiwerden von Plättchenfaktoren hervorruft. In diesem mit Thrombocyten erfülltem Gebiet nach der Fibrinbildung durch Festigung einen Wundverschluss hervorzurufen, ist nach BRAUNSTEINER (4) Aufgabe der Retraktion.

FONIO (1o) spricht von der Retraktion als dem "Schlusseffekt der Blutstillung": Primär wird der Gefässdefekt nur lose von einem Coagulum gedeckt. Durch die Retraktion aber wird das Coagulum kompakter und adhaerenter. Dadurch werden die Defekträndер zusammengezogen. Diesen Vorgang bezeichnet FONIO (1o) als die"physiologische Ligatur der Blutstillung".

c. Die Bedeutung der Retraktion für die "thrombogene Krankheit".

Im Rahmen der thromboembolischen Erkrankung ist der Retraktion zweifellos eine gewisse Bedeutung einzuräumen.

Ausser dem Wachstum des Thrombus wird durch die Retraktion des Gerinsels seine Neigung zur Mobilisation und zur

Verschleppung beeinflusst. Zunächst unterscheiden sich die Thromben nicht. Erst durch den Retraktionsvorgang wird ihr für die Klinik so wichtiges Verhalten determiniert. In diesem Stadium, in dem eine entzündliche Reaktion zwischen Gerinsel und Endothel der Gefässwand noch fehlt, kommt es durch die Retraktion zur Lösung von der Wand, zum freien Flottieren im Lumen und zur erhöhten Abreissgefahr. Besteht eine schlechte Retraktilität wird das Gerinsel der Wand länger anliegen, es wird zu entzündlich - reaktiven Vorgängen und zu Verklebungen kommen, die sich schwer lösen; Die Verschleppung ist somit ebenfalls erschwert. Von dieser Vorstellung ausgehend, kann man die Thromben in emboligene und in nicht emboligene einteilen. (NAEGELI und MATIS (31))

Bei erhöhter Retraktilität soll das aus dem Gerinsel ausgepresste Serum als Nährboden für frei im Lumen wachsende weitere Thrombenteile dienen. Diese Vorstellungen weisen auf die Thrombin inaktivierende Wirkung des Fibrins durch Adsorption von Thrombin an seine Oberfläche hin. Bei einer ausgiebigen Retraktion kann das Fibrin das Thrombin an seiner Oberfläche nicht festhalten, es wird mit dem ausgepressten Serum freigesetzt. Bei starker Retraktilität ist also das ausgepresste Serum thrombinhaltiger.

d. Methoden zur Bestimmung der Retraktion.

Die meist geübte Beobachtung der Retraktion im Reagenzglas ist rein qualitativ, da sie nur festzustellen gestattet, ob überhaupt eine Retraktion stattgefunden hat.

Es wurde eine Reihe von quantitativen Methoden ausgearbeitet, die der Bestimmung der Retraktion dienen. So wird mittels der Thrombelastographie nach HARTERT (18) die Elastizität des

Gerinsels gemessen. FONIO (1o) gab eine Methode zu Bestimmung der Retraktionsvalenz an. Eine quantitative Beurteilung ist auch bei der volumetrischen Messung der Menge des in verschiedenen Zeitintervallen aus dem geronnenen Blut abgepressten Serums nach BUDTZ - OLSEN (5) möglich. Bei fast allen diesen Methoden ist das Gerinsel mit einer Glasfläche in Berührung und die Retraktion tritt erst dann ein, wenn die kohäsiven Kräfte der Retraktion grösser geworden sind, als die Adhaesion zur Glaswand. (MATIS und GROSS (28))

Bei der 1948 von HIRSCHBOECK (2o) angegebenen Methode, die auch bei den folgenden Untersuchungen zur Anwendung gelangt, wird die Retraktions - z e i t gemessen. Als Retraktionszeit ist die Zeit definiert, die zwischen Entnahme des Blutes und der ersten erkennbaren Serumauspressung verläuft. Sie setzt sich aus der Gerinnungszeit und aus der eigentlichen Retraktionszeit zusammen.

Wohl ist nicht allein die Schnelligkeit, sondern auch das Ausmass der Retraktion von Bedeutung, nach QUICK, SHANBERGE und STEFANINI (33) ist aber die endgültige Retraktion des Gerinsels umso vollständiger, je früher sie begonnen hat, sodass man zumindest für klinische Zwecke die beiden Faktoren gleichsetzen darf. (MATIS und GROSS (28))

Für die Bestimmung der Retraktionszeit nach HIRSCHBOECK (2o) ist eine gleichmässige Technik unerlässliche Voraussetzung. HIRSCHBOECK (2o) empfiehlt bei allen Prüfungen der Retraktionszeit Doppelbestimmungen auszuführen. Überschreitet die Differenz 1o %, ist das Ergebnis nicht verwertbar.

Die Haut muss bei Entnahme des Blutes sauber und trocken sein, frei von Blutresten und Zellstoffasern, die als Zentrum für Agglutination und Auflösung von Plättchen wirken können. (MATIS und GROSS (28))

HIRSCHBOECK (2o) gibt auf Grund seiner Bestimmungen für

die Retraktionszeit im Kapillarblut Werte zwischen 15 und 55 Minuten an, MATIS und GROSS (28) berichten von Werten zwischen 28 und 3o Minuten, davon 89 % zwischen 23 und 3o Minuten. KNÜCHEL (24) errechnete aus seinen Ergebnissen einen Durchschnittswert von 33 Minuten. Der Durchschnittswert von VOELKEL (38) lag um 3o Minuten.

Im Venenblut ergeben sich nach KNÜCHEL (24), MATIS und GROSS (28) im Vergleich zum Kapillarblut erhöhte Werte.

III. Bisherige Untersuchungen über die Magnesiumwirkung auf die Blutgerinnung.

Im Jahre 1948 fiel HACKETHAL (13) zum ersten Mal die gerinnungshemmende Eigenschaft des Magnesiums auf; Nach intravenösen Gaben von Magnesium zeigte sich an entnommenem Blut nach der Gerinnung eine spontane Wiederauflösung des Gerinsels. HACKETHAL (13) fand bei weiteren Untersuchungen, dass das Magnesium nicht nur in vitro, sondern auch in vivo gerinnungsverzögernd wirkt. Im Interesse eines antithrombotischen Effektes wurde die Wirksamkeit des Magnesiums eingehender Prüfung unterzogen.

Anhand zahlreicher Untersuchungen belegt HACKETHAL (15), dass das Magnesium antikoagulierend, agglutinationshemmend, thrombocytenstabilisierend, spasmolytisch und bedingt fibrinolytisch wirkt.

Auch BIERSTEDT, BORK, GÜNTHER und SCHNEIDER (2) bestätigen eine Aktivierung des Fibrinolysesystems und des Gerinnungssystems nach Magnesiumgaben.

Die Magnesiumwirkung auf Thrombocyten, Blutgerinnung und Fibrin in vitro und vivo wurde weiterhin von FONIO (1o), VOELKEL (38), SCHNITZLER (35), MARX (25) und SEILLER (36)

untersucht.

FONIO (10) schildert Veränderungen im biologischen Verhalten der Thrombocyten und einen gerinnungshemmenden Effekt durch die Applikation von Magnesium.

Von einer Agglutinationshemmung und Stabilisierung der Thrombocyten durch Magnesium in vitro berichtet auch VOELKEL (38): Nach Magnesiumgaben kam es zwar zu einer Agglomeration, die Agglutination der Thrombocyten aber trat erst spät auf. Bei in vivo - Untersuchungen zeigte sich am Blutausstrich anfangs keine Veränderung der Thrombocyten; Erst zu einem späteren Zeitpunkt trat eine Agglomeration und sehr verzögert eine Agglutination der Thrombocyten mit beginnender Gerinnung auf. Ausserdem beobachtete VOELKEL (38) einen Anstieg der Blutgerinnungszeit, der Thrombocytenzahl und der Retraktionszeit. (Auf letztere Beobachtung wird im nächsten Kapitel näher einzugehen sein.)

Auch SCHNITZLER (35) und SEILLER (36) beobachteten eine thrombocytenstabilisierende und agglutinationshemmende Eigenschaft des Magnesiums.

MARX (25) bestätigt zwar die gerinnungshemmende Eigenschaft des Magnesiums, dass es jedoch imstande ist, die bisher üblichen Antithrombotica zu ersetzen, bezweifelt er.

Eine Verminderung der Thrombocytenagglutination und Fibrinbildung durch Magnesium stellte MÜNNICH (30) fest. Die Gerinnung beginnt nach seinen Untersuchungen verzögert und läuft langsamer als im Normalblut ab.

JÜRGENS (21) beobachtete elektronenmikroskopisch, dass schon bei geringer Konzentration von in vivo appliziertem Magnesium die"Plättchenagglutinationstendenz signifikant gehemmt wird".

Nach HEINRICH (17) erzeugt Magnesium eine mässige Gerinnungsverzögerung durch Verhütung der praethrombotischen Hyper-

koagulaemie, einer nachweisbaren Steigerung der Fibrinolyse, einer Spasmolyse und einer Hemmung der Plättchenagglutination.

Andere Autoren bestreiten einen gerinnungshemmenden Effekt des Magnesiums.

Die antithrombotische Wirksamkeit kommt nach Meinung HACKETHALS (15) der ionisierten Form des Magnesiums zu. Der ionale Ca/Mg - Quotient ist deswegen nach HACKETHAL (15) bedeutsam für die Beeinflussung des Thrombus sowohl im positiven als auch im negativen Sinn.

BIERSTEDT, BORK, GÜNTHER und SCHNEIDER (?) stellen die Hypothese auf, dass unter dem Einfluss des Magnesiums Gewebsthrombokinase und Gewebsfibrinokinase vermehrt frei würden und so eine Wirkung entwickelten.

Auch eine Stabilisierung des Fibrinogens durch Magnesium wird als Erklärung herangezogen.

IV. Frühere Untersuchungen der Retraktion nach Magnesiumgaben.

HACKETHAL (15) fand bei seinen Untersuchungen über die antithrombotischen Eigenschaften des Magnesiums unter anderem eine Retraktionsverzögerung nach Magnesiumapplikation und erklärt die Erscheinung durch den, durch die thrombocytenstabilisierende Wirkung des Magnesiums zustande kommenden verzögerten Thrombocytenzerfall und das dadurch seinerseits langsamer zur Wirkung kommende retraktionsauslösende Hyaloplasma.

Auch VOELKEL (?) prüfte die Veränderung der Retraktionszeit nach Magnesiumgaben: Bei intramuskulärer Applikation von Magnesium wurde nach etwa 2 Stunden ein Maximum und nach 24 Stunden wieder der Ausgangswert erreicht. Eine Kumulation

wurde auch bei wiederholter intravenöser Verabreichung nicht beobachtet. Voelkel verfügte nur über ein kleines Krankengut.

FEISSLY (8) erreichte durch intravenöse Einspritzung von lo ccm einer lo %igen Magnesiumhyposulfuricumlösung sogar eine völlige Aufhebung der Retraktion.

V. Eigene Untersuchungen.

1. Feststellung der Normalschwankung der Retraktionszeit am eigenen Krankengut.

Für die Feststellung der Normalschwankung der Retraktionszeit gelangte die oben beschriebene Methode nach HIRSCHBOECK-MATIS (2o) zur Anwendung.

a. Methodik.

Mit einer Sahli-Haemometer-Pipette werden aus der Fingerbeere 2o cmm Kapillarblut entnommen und unter vorsichtigem Ausblasen auf die Oberfläche von Rizinusöl aufgesetzt. Für diesen Zweck werden kleine Röhrchen von 1 cm Durchmesser zu 3/4 mit Rizinusöl gefüllt. Der aufgesetzte Blutstropfen bleibt mit seinem oberen Anteil in kugeliger Form an der Oberfläche des Öls haften. Die so beschickten Röhrchen werden im Wasserbad bei einer konstanten Temperatur von 25 Grad C. beobachtet. Nach einiger Zeit kann mit ausreichender Genauigkeit die Auspressung eines grösser werdenden Serumtröpfchens beobachtet werden. Man stellt nun die Zeit vom Einstich in die Fingerbeere bis zum Erscheinen des ersten kleinsten Serumtröpfchens fest. Es sind jeweils für eine Bestimmung zwei Röhrchen in der angegebenen Form zu beschicken und aus beiden Einzelwerten ist der Mittelwert zu berechnen.

b. Einzelfälle.

Die nachfolgenden Untersuchungen wurden an 5o stationären chirurgisch Kranken der Universitätsklinik Erlangen durchgeführt.

Klinische Daten	Retraktionszeit 1 in min.	Retraktionszeit 2 in min.	Retraktionszeit Σ x in min. (Mittelwert aus 1 u. 2)
1. Pat. A. G., 25 J.♂, Diagn.: Fraktur, postoperativ, Medik.: Bluttransf., Penic., Streptomyc., AT Pf.	35,o	35,o	35,oo
2. Pat. H. F., 28 J.,♂, Diagn.: Fraktur, Medik.: AT Rind.	34,o	36,o	35,oo
3. Pat. G. W., 48 J.♂, Diagn.: Bandsch.-Proplaps.	34,o	38,o	36,oo
4. Pat. F. M., 6o J.,♂, Diagn.: Rectumca, postoperativ, Medik.: Multibionta, Dromoran.	31,o	35,o	33,oo
5. Pat. S. I., 34 J.,♂, Diagn.: Kiefer- u. Oberschenkelfraktur.	36,o	38,o	37,oo
			176,oo

Klinische Daten	Retraktionszeit 1 in min.	2 in min.	Σ x in min. (Mittelwert aus 1 u. 2)
			176,oo
6. Pat. P. K., 28 J., ♂, Diagn.: Weichteil=verletzung.	33	33	33,oo
7. Pat. O. N., 24 J., ♂, Diagn.: Rectum-u. Blasenverlet=zung, postop. Medik.: Tetramyc. Vit., AT Pferd.	27	22	24,5o
8. Pat. W. E., 13 J., ♂, Diagn.: Wirbelquet=schung.	36	38	37,oo
9. Pat. S. W., 27 J., ♀, Diagn.: Appendicitis, postoperativ.	36	36,5	36,25
1o. Pat. B. H., 23 J., ♀, Diagn.: Fraktur des Oberschenkels	31	33	32,oo
11. Pat. D. A., 2o J., ♀, Diagn.: Adnexitis, postoperativ.	29	31	3o,oo
12. Pat. E. E., 49 J., ♀, Diagn.: Unklare Oberbauchbe=schwerden.	27	3o	28,5o
13. Pat. E. J., 78 J., ♂, Diagn.: Umbilikal=hernie, Diab. mellitus. Medik.: Nadisan.	33	37	35,oo
			432,25

Klinische Daten	Retraktionszeit 1 in min.	2 in min.	Σx in min. (Mittelwert aus 1 u. 2)
			432,25
14. Pat. W. D., 47 J., ♂, Diagn.: Appendicitis, postoperativ.	36	4o	38,oo
15. Pat. M. J., 6o J., ♂, Diagn.: Querschnitts=lähmung, De=cubitus. Medik.: Cebion, Testo=viron.	18	18,5	18,25
16. Pat. P. F., 44 J., ♂, Diagn.: Appendicitis, postoperativ.	3o	36	33,oo
17. Pat. S. R., 24 J., ♂, Diagn.: Magenulcus, 1. Tg. post Op. Medik.: K_2- Infusion, Vit. B, C.	5o,5	48	49,25
18. Pat. E. W., 56 J., ♂, Diagn.: Steingallenbl. mech. Ikterus. Prae Op. Medik.: Kalk'sche In=fusion, Synka=vit, Methionin, Vit. B, C.	18	19	18,5o
19. Pat. L. T., 31 J., ♂, Diagn.: Fraktur.	31	31	31,oo
2o. Pat. M. W., 39 J., ♂, Diagn.: Komplizierte Fraktur.	31,5	32	31,75
			652,oo

Klinische Daten	Retraktionszeit 1 in min.	2 in min.	Σ x in min. (Mittelwert aus 1 u. 2)
			652,oo
21. Pat. S. M., 49 J., ♂, Diagn.: Ca. mammae, postoperativ, Medik.: Röntgenbestr., Notandron, Vit.	31	33	38,oo
22. Pat. V. A., 65 J., ♂, Diagn.: Fraktur des Oberschenkels. Medik.: Penicill., Streptomycin.	24	26	25,oo
23. Pat. P. C., 19 J., ♂, Diagn.: Fraktur, Medik.: Supracillin.	24	25	24,5o
24. Pat. S. B., 23 J., ♂, Diagn.: Appendicitis, post Op. Medik.: Penicillin, Streptomycin.	37	38	37,5o
25. Pat. K. A., 16 J., ♂, Diagn.: Appendicitis, post Op.	37	35	36,oo
26. Pat. K. L., 1o J., ♂, Diagn.: Fraktur.	35	35	35,oo
27. Pat. Ü. A., 32 J., ♂, Diagn.: Weichteilver= letzung.	35	36	35,5o
28. Pat. M. S., 17 J., ♂, Diagn.: Fraktur des Unterschenkels.	3o	3o	3o,oo
			9o7,5o

Klinische Daten	Retraktionszeit 1 in min.	2 in min.	Σx in min. (Mittelwert aus 1 u. 2)
			9o7,5o
29. Pat. B. I., 22 J., ♂, Diagn.: Panaritium.	31	32	31,5o
3o. Pat. P. E., 26 J., ♂, Diagn.: Ulcus ventr. prae Op.	31	31	31,oo
31. Pat. M. G., 49 J., ♂, Diagn.: Osteomyelitis, post Op. Medik.: Supracillin.	3o	3o	3o,oo
32. Pat. B. W., 29 J., ♂, Diagn.: Haemorrhoiden, 6 Tge. post Op.	28	29	28,5o
33. Pat. B. G., 31 J., ♂, Diagn.: Ulcus ventr.	3o,5	3o	3o,25
34. Pat. B. K., 26 J., ♂, Diagn.: Beckenringbr. Zehenabbruch.	35	37	36,oo
35. Pat. S. J., 36 J., ♂, Diagn.: Fraktur.	37	36,5	36,75
36. Pat. B. H., 16 J., ♂, Diagn.: Schädelfrak= tur.	33	33	33,oo
37. Pat. O. L., 68 J., ♂, Diagn.: Abbruch des V, LW.	3o	31	3o,5o
38. Pat. G. K., 18 J., ♂, Diagn.: Weichteilver= letzung.	32	33	32,5o
			1227,5o

Klinische Daten	Retraktionszeit 1 in min.	2 in min.	Σ x in min. (Mittelwert aus 1 u. 2)
			1227,5o
39. Pat. A. H., 27 J., ♂, Diagn.: Fraktur.	32,5	33	32,75
4o. Pat. Z. R., 61 J., ♂, Diagn.: Rectumca., post Op.	35	34,5	34,75
41. Pat. S. A., 25 J., ♂, Diagn.: Fraktur d. Radius.	29	32	3o,5o
42. Pat. S. K., 31 J., ♂, Diagn.: Weichteilver= letzung.	34	35	34,5o
43. Pat. B. W., 46 J., ♂, Diagn.: Fraktur d. Tibia.	32	33	32,5o
44. Pat. F. H., 55 J., ♂, Diagn.: Prostataca.	36	36	36,oo
45. Pat. M. F., 2o J., ♂, Diagn.: Totale Plexus= lähmng., Ver= steifng. d. Kniegelenks, Horner'scher S.K	35	36	35,5o
46. Pat. G. G., 18 J., ♂, Diagn.: Panaritium ossale.	38	39	38,5o
47. Pat. S. A., 14 J., ♂, Diagn.: Weichteilver= letzung am Oberschenkel.	25	28	26,5o
			1529,oo

Klinische Daten	Retraktionszeit 1 in min.	2 in min.	Σx in min. (Mittelwert aus 1 u. 2)
			1529,oo
48. Pat. F. H., 21 J., ♂, Diagn.: Fraktur der Rippen u. d. clavicula, Sprengung d. Acromialgel., Liquorfistel.	24,o	26,o	25,oo
49. Pat. H. G., 16 J., ♂, Diagn.: Appendicitis, post Op.	28,o	28,5	28,25
5o. Pat. W. O., 45 J., ♂, Diagn.: Fraktur des Oberschenkels.	32,o	33,o	32,5o
			1614,75

c. Gesamtergebnis mit Errechnung der Fehlerbreite.

Da nach der Gauß'schen Fehlerrechnung der mittlere Fehler der Einzelmessung (auch als Streuung bezeichnet) mit

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{\Sigma v^2}{n-1}}$$ festgelegt wird, ergibt sich als Gesamtergebnis der Wert $x = \overline{x} \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, wobei $\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \Delta\overline{x}$ der mittlere absolute Fehler des wahrscheinlichen Ergebnisses $\overline{x}$ ist.

Um nicht mit den Differenzen zum Mittelwert rechnen zu müs=

sen, wird eine andere gleichwertige Formel

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}{n-1}}$$ benützt, die sich nach kurzer Umrech=

nung aus der obigen ergibt. Für die einzelnen Werte ergeben sich hierbei:

$\Sigma x = 1614,75;$

$\Sigma(x^2) = 53456,81;$

$(\Sigma x)^2 = 2607417,56;$

$\frac{(\Sigma x)^2}{n} = \frac{2607417,56}{50}$

$= 52148,35;$

Daraus folgt, wenn

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}{n-1}} \quad \text{und} \quad \sigma^2 = \frac{\left(\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}\right)}{n-1};$$

$$\sigma^2 = \frac{1308,46}{49};$$

$$\sigma = \pm 5,16752022;$$

$$\underline{\sigma = \pm 5,17;}$$ Sodann ist

$$\varepsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}};$$

$$\varepsilon = \pm\frac{5,17}{50};$$

$$\varepsilon = \pm\frac{5,17}{7,07};$$

$$\varepsilon = \pm 0,730797718;$$

$$\underline{\varepsilon = \pm 0,73.}$$

Folglich als Gesamtergebnis $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$;

$$\bar{x} = \frac{1614,75}{5o};$$

$$\bar{x} = 32,3o;$$

$$\bar{x} = 32,3o \pm o,73.$$

Das entspricht einem relativen Fehler von:

$$\frac{o,73 \cdot 1oo}{32,3} = 2,26\ \%.$$

Aus den Ergebnissen errechnet sich also ein Durchschnittswert von 32,3 Minuten mit einer Streuung der Einzelmessung von $\frac{5,17 \cdot 1oo}{32,3} = 16\ \%$. Die Fehlergrenze des Ergebnisses liegt bei o,73 Minuten. Die relative Streuung beträgt somit 2,26 % vom Durchschnittswert.

Die Streuung der Einzelmessung erklärt sich aus den biologischen Tagesschwankungen der Retraktionszeit und ist abhängig von den die Retraktion bestimmenden Faktoren; So unterliegt die Retraktionszeit entsprechend den Schwankungen der Thrombocytenzahlen im Verlaufe des Tages gewissen Veränderungen, mit den kürzesten Zeiten in den frühen Nachmittagsstunden. Aus diesem Grunde wurden die beschriebenen Messungen jeweils bei der gleichen Tageszeit, nämlich frühmorgens und am nüchternen Kranken durchgeführt. Die Abhängigkeit der Retraktionszeit nicht nur von der Zahl, sondern auch von der Funktion der Thrombocyten, vom Haematokritwert, vom Fibrin und von der Viskosität wurden oben schon erwähnt. Postoperativ, besonders am ersten und zweiten Tag auftretende Verlängerungen der Retraktionszeit, wie sie in Übereinstimmung mit MATIS (26) beobachtet wurden, liegen innerhalb der errechneten Schwankung der Retraktionszeit.

Bei Anwendung der HIRSCHBOECK'schen Methode ist nach unseren Erfahrungen ein schnelles Arbeiten von grösster Wichtigkeit, da sonst das einwandfreie Ausblasen und Aufsetzen des Blutstropfens auf die Oberfläche des Öls unmöglich ist. Dazu ist eine frische, trockene Pipette für jede Einzelbestimmung unumgänglich notwendig. Wenn man beim Aufziehen die Blutsäule erst hin und herbewegt, um den Meniscus auf die Eichmarke einzustellen, geraten sehr leicht Luftbläschen in die Blutsäule, die das richtige Ergebnis gefährden. Solche kleinste Luftbläschen können unter Umständen auch mit dem Beginn der Serumauspressung verwechselt werden. Es ist deswegen anzuraten zu Beginn der Beobachtung das Vorhandensein solcher Luftbläschen auszuschliessen. Beim Aufsetzen des Bluttropfens auf die Oberfläche des Öls bewirken in der Blutsäule vorhandene Luftbläschen oft, dass nicht ein, sondern mehrere kleinste Bluttröpfchen entstehen; derartige Proben müssen natürlich verworfen werden.

Bei einigen Untersuchungen zeigte sich eine sehr früh eintretende Scheidung innerhalb des Blutstropfens in feste und flüssige Bestandteile, wie beim Anstellen einer Senkungsgeschwindigkeitsreaktion nach Westergreen. Es handelte sich bei den betreffenden Untersuchten auch tatsächlich um Kranke mit einer erhöhten Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen. Dieser Sachverhalt kann auch zu der Annahme führen, dass dies bereits die Serumauspressung sei, zumal sie tatsächlich manchmal auch am oberen Pol des Bluttropfens einsetzt. Wir richteten unser Augenmerk auf folgende Unterschiede: Das ausgepresste Serum ist etwas klarer, während bei der beschriebenen Trennung der Blutbestandteile das Plasma trüber und etwas intensiver in der Färbung erscheint. Ausserdem handelt es sich bei der Serum=

auspressung immer um eine konvexe Ausbeulung, die der Kugel des Bluttropfens aufsitzt, während die beschriebene Erscheinung nie das Niveau der Kugeloberfläche verlässt. - Zuweilen fällt auch der Blutstropfen im Öl zu Boden; Solche Proben müssen ebenfalls verworfen werden.

d. Zusammenfassung.

Bei 5o stationären Chirurgisch - Kranken wurde nach der Methode von HIRSCHBOECK (2o) die Retraktionszeit bestimmt. Es wurden jeweils bei jedem Kranken zwei Einzelbestimmungen vorgenommen und der Mittelwert errechnet.

Es ergab sich ein Durchschnittswert von 32,3 Minuten mit einer Streuung der Einzelmessung von 16 %. Die Fehlergrenze des Ergebnisses lag bei o,73 Minuten. Die relative Streuung betrug somit 2,26 % vom Durchschnittswert.

Nach Erörterung der Ursachen der Schwankungen der Retraktionszeit, wurde auf verschiedene Beobachtungen bei der Anwendung der HIRSCHBOECK'schen Methode hingewiesen.

2. Feststellung der Retraktionszeit nach Magnesiumgaben.

a. Versuchsanordnung.

Die Bestimmung der Retraktionszeit nach Magnesiumapplikation erfolgte mit der gleichen Methode, für die die Fehlerbreite oben errechnet wurde.

Bei jedem Kranken erfolgten zunächst nach den selben

Richtlinien wie sie oben angegeben wurden zwei Einzelbestimmungen der Retraktionszeit aus denen dann der Mittelwert berechnet wurde. Hierauf erfolgte eine intravenöse oder eine perorale Magnesiumgabe. Einzelne Kranke wurden sowohl peroral als auch intravenös mit Magnesium behandelt.

Bei intravenöser Magnesiumverabreichung gelangte eine Magnesiumlösung zur Verwendung, die chemisch Magnesium sulfuricum darstellt. 10 ccm der Lösung enthielten 100 mg wirksames Magnesium. Die Lösung wird in Ampullen unter dem Firmennamen "Magnosetten pro injektione" von der Firma Benckiser, Ludwigshafen in den Handel gebracht.

Bei oraler Magnesiumapplikation wurden Magnesiumtabletten verwandt. Die Tabletten enthielten Magnesium citricum, Magnesium nicotinum und Piridinum amino-carbonicum. 1 Tablette zu 0,5 g enthält 50 mg wirksames Magnesium. Das Präparat wird unter dem Namen "Cirtonal" von der Zyma-Blaes A.G., München hergestellt.

1, 2, 7 und 24 Stunden nach der Magnesiumapplikation wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Auch hierbei wurden zwei Einzelwerte mit Errechnung des Mittelwertes bestimmt. Die Änderung der Retraktionszeit wurde registriert.

Die Untersuchungen wurden an 50 stationären Chirurgisch-Kranken der Universitätsklinik Erlangen durchgeführt.

b. Einzelfälle.

Klinische Daten	RZ in min.	lo ccm $Mg\text{-}L_1$ i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St.
			NACH MAGNESIUMGABE			
1. Pat. H. F., 28 J., ♂ D.: Fraktur	35,o	↓	113,o	5o,1	37,o	36,5
2. Pat. A. G., 25 J., ♂ D.: Fraktur, postop.	35,o	↓	Keine Retraktion beobachtbar			35,o
3. Pat. O. N., 24 J., ♂ D.: Verlet= zung v. Rectum u. Blase, postop.	24,5	↓	145,o	52,5	24,o	24,o
4. Pat. W. E., 13 J., ♂ D.: Wirbel= quetschng.	37,o	↓	24,o	71,o	33,o	35,o
5. Pat. M. G., 49 J., ♂ D.: Osteo= myelitis.	3o,o	↓	32,o	45,o	27,o	28,o
6. Pat. B. W., 29 J., ♂ D.: Haemorr= hoiden, postop.	28,5	↓	32,o	52,o	23,o	25,o
7. Pat. J. S., 36 J., ♂ D.: Fraktur.	36,5	↓	Keine Retr. beob.	3o,o	27,5	34,o

$Mg\text{-}L_1$ = Magnesiumlösung 1. Chemisch: Magnesium sulfuricum. lo ccm enthalten loo mg wirksames Magnesium. Hersteller: Fa. Benckiser, Ludwigshafen. Firmenname: "Magnosetten pro injectione"

Klinische Daten	RZ in min.	5 ccm Mg-L_1 i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St.
			NACH MAGNESIUMGABE			
8. Pat. O. L., 68 J., ♂ D.: Abbruch d. V. LW.	36,5	↓ ↓	39,o	65,o	6o,o	39,o
9. Pat. A. S., 14 J., ♂ D.: Weich= teilverl.	26,5	↓ ↓	45,o	36,o	28,o	27,o
1o. Pat. H. G., 16 J., ♂ D.: Fraktur.	28,5	↓ ↓	32,o	51,5	29,o	28,o
11. Pat. P. H., 19 J., ♂ D.: Appen= dicitis.	25,o	↓ ↓	Keine Retraktion be= obachtbar			24,o
12. Pat. A. S., 49 J., ♂ D.: Carcino= ma mammae.	32,o	↓ ↓	75,o	68,o	4o,o	35,o
13. Pat. M. V., 65 J., ♂ D.: Fraktur.	24,o	↓ ↓	Keine Retraktion be= obachtbar			3o,o
14. Pat. H. F., 21 J., ♂ D.: Liquor= fistel, Frakturen.	25,o	↓ ↓	3o,o	45,o	35,o	33,o
15. Pat. K. W., 16 J., ♂ D.: Appendi= citis.	36,o	↓ ↓	14o,5	53,o	37,o	36,5

Klinische Daten	RZ in min.	5 ccm $Mg\text{-}L_1$ i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St.
			NACH MAGNESIUMGABE			
16. Pat. S. J., 38 J., ♂ D.: Sprengng. d. Iliosacral=gel., Fraktur d. Hüftgelenks=pfanne. Unfall: 28.XII.						
29.XII.	6o,o	↓ ↓	42,o	41,o	37,5	34,o
3o.XII.	34,o					
31.XII.		3 x 4 $Mg\text{-}Tb_1$ oral				
1.I.		"				
2.I.		"	Keine Retraktion beobachtbar			
3.I.	Keine Retrak=tion beobacht=bar					
8.I.	"	5 ccm $Mg\text{-}L_1$ i. V.				
		↓ ↓	22,5	29,o	3o,o	31,o

$Mg\text{-}Tb_1$ = Magnesiumtabletten 1
Chemisch: Magnesium citricum, Magnesium nicotinum und Piridinum amino-carbonicum.
1 Tablette zu o,5 g enthält 5o mg wirksames Magnesium.
Hersteller: Zyma-Blaes A.G., München.
Firmenname: Cirtonal.

In Fällen bei denen im Gegensatz zur Norm auf Magnesium=applikation hin entweder keine Reaktion oder eine Verkürzung der Retraktionszeit eintrat, wurde diese wiederholt sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Magnesiumgabe geprüft.

So zeigte sich beim 16. Kranken der Untersuchungsreihe, der nach einem Unfall mit Sprengung des Iliosakralgelenkes und mehreren Frakturen eingewiesen wurde, eine Retraktions=zeit von 6o Minuten. Die Injektion von lo ccm Magnesiumlö=sung hatte eine Verkürzung der Retraktionszeit zur Folge. Am nächsten Tage betrug sie 34 Minuten. Daraufhin wurden dem Kranken dreistündlich 4 Tabletten = 2oo mg, also insgesamt 6oo mg wirksames Magnesium verabreicht. Es zeigte sich eine Aufhebung der Retraktionszeit. Zusätzliche intravenöse An=wendung von lo ccm Magnesiumlösung = loo mg wirksames Mag=nesium ergab eine Stunde p. i. eine Retraktionszeit von 22,5 Minuten.

Trotzdem nach hoher Dosierung des Magnesiums eine Aufhe=bung der Retraktion erzielt wurde, ist diese Art der Reak=tion nicht als von Magnesium verursacht anzusprechen, da die letzte intravenöse Injektion eine Potenzierung der Wir=kung hätte erzeugen müssen. - Der Fall wird in die Reihe der Versager eingeordnet.

	Klinische Daten	RZ in min.	5 ccm Mg-L_1 i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St.
				NACH MAGNESIUMGABE			
17.	Pat. S. H., 24 J., ♂ D.: Ulcus ventriculi.	49,25	↓ ↓	113,o	1o8,o	54,5	41,o
18.	Pat. W. K., 26 J. ♂ D.: Fraktur.	32,5	↓ ↓	56,o	53,5	4o,o	33,o
19.	Pat. M. F., 2o J., ♂ D,: Plexus=lähmung.	35,5o	↓ ↓	1o5,o	8o,5	38,5	36,o
2o.	Pat. S. E., 23 J., ♀ Appendici=tis.	31,o	↓ ↓	Keine Retrak=tion beobacht=bar		47,o	3o,5
21.	Pat. E. G., 49 J., ♂ D.: Mechan. Ikterus d. Steingallen=blase.	18,5	↓ ↓	24,5	23,o	21,5	21,o
22.	Pat. I. D., 2o J., ♀ D.: Adnexitis.	3o,o	↓ ↓	52,5	33,o	3o,o	3o,o
23.	Pat. E. E., 49 J., ♀ D.: Gallen=leiden.	28,5	↓ ↓	Keine Retraktion beo=obachtbar			31,5
24.	Pat. S. W., 25 J., ♂ Fraktur.	3o,5	↓ ↓	41,o	38,o	3o,o	3o,o
25.	Pat. G. A., 17 J., ♂ D.: Fraktur.	29,o	↓ ↓	5o,5	34,o	32,5	28,5

Klinische Daten	RZ in min.	1o ccm $Mg\text{-}L_1$ i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St.
			NACH MAGNESIUMGABE			
26. Pat. B. K., 26 J., ♂ D.: Beckenringbruch, Unterschenkelfraktur. Zehenabbr. Unfalltg. 1o.XI.						
11.XI.	Keine Retraktion beobachtbar					
12.XI.	"					
13.XI.	36,o		23,o	25,o	3o,o	32,o
14.XI.						
15.XI.						
16,XI.	24,o		25,o	27,o	3o,5	36,o
17.XI.		3 x 4 $Mg\text{-}Tb_1$ oral	Keine Retraktion beobachtbar			
27. Pat. W. H., 48 J., ♂ D.: Fraktur.	3o,o	1o ccm $Mg\text{-}L_1$ i. v.	31,o	32,5	3o,o	3o,o
28. Pat. M. J., 6o J., ♂ D.: Querschnittslähmung.	18,o	2o ccm $Mg\text{-}L_1$ i. vl	25,o	32,o	26,5	2o,o

Klinische Daten	RZ in min.	10 ccm Mg-L_1 i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St.
			NACH MAGNESIUMGABE			
29. Pat. B. J., 18 J., ♂ D.: Appendicitis.	32,0	↓	39,0	35,5	32,0	32,0
30. Pat. S. A., 58 J., ♂ D.: Tbc d. Kniegel.	35,0	↓	Keine Retraktion beobachtbar			35,5
31. Pat. G. F., 22 J., ♂ D.: Fraktur.	29,0	↓	65,0	40,0	35,0	30,5
32. Pat. O. M., 46 J., ♂ D.: Bandscheiben prolaps.	33,0	↓	Keine Retraktion beobachtbar			35,0
33. Pat. R. R., 26 J., ♂ Schädelbasisfraktur.	33,0	↓	Keine Retraktion beobachtbar			
34. Pat. A. B., 17 J., ♂ D.: Fraktur.	37,0	↓	Keine Retraktion beobachtbar			34,0
35. Pat. M. M., 67 J., ♂ D.: Sarkom.	47,0	↓	34,5	34,0	32,0	32,5
36. Pat. F. M., 60 J., ♂ D.: Rectumca.	34,0	↓	Keine Retr. beob.	72,0	37,0	32,5

	Klinische Daten	RZ in min.	10 ccm Mg-$L_{\frac{1}{2}}$ i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St
				NACH MAGNESIUMGABE			
37.	Pat. K. W., 47 J., ♂ Endangitis oblit. W.B.	31,0	↓	Keine Retraktion beobachtbar			
38.	Pat. J. E., 78 J., ♂ D.: Umbilicalhernie.	35,0	↓	Keine Retraktion be=			37,0
39.	Pat. B. G., 25 J., ♂ D.: Appendicitis.	32,0	↓	69,5	57,0	35,5	33,0
40.	Pat. Z. J., 65 J., ♂ D.: Rectumca.	31,5	↓	65,0	41,0	32,5	32,5
41.	Pat. B. K., 36 J., ♂ D.: Fraktur.	31,5	↓	Keine Retraktion beobachtbar			35,0
42.	Pat. J. E., 16 J., ♂ D.: Fraktur.	32,5	↓	50,5	35,0	35,5	35,0
43.	Pat. S. M., 60 J., ♂ D.: Querschnittslähmung.	68,0	↓	40,0	36,0	28,0	26,0
44.	Pat. B. V., 31 J., ♂ D.: Ulcus ventr.	32,0	↓	Keine Retraktion beobachtbar			

	Klinische Daten	RZ in min.	1o ccm Mg-L_1 i. v.	RZ in min. 1 St.	RZ in min. 2 St.	RZ in min. 7 St.	RZ in min. 24 St.
				NACH MAGNESIUMGABE			
45.	Pat. H. G., 19 J., ♂ D.: Fraktur.	32,o	↓	Keine Retrak= tion beobacht= bar		45,o	33,5
46.	Pat. F. J., 55 J., ♂ D.: Fraktur.	36,o	↓	Keine Retraktion be= obachtbar			35,o
47.	Pat. E. B., 12 J., ♂ D.: Appendi= citis.	35,o	↓	Keine Retraktion be= obachtbar			35,o
48.	Pat. P. F., 28 J., ♂ D.: Verlust d. Fingers.	45,o	↓	Keine Retraktion beobachtbar			
49.	Pat. S. A., 34 J., ♂ D.: Kiefer und Ober= schenkelfr.	37,o	↓	Keine Retrak= tion beobacht= bar		39,o	36,o
5o.	Pat. K. A., 16 J., ♂ D.: Appendi= citis.	36,o	↓	Keine Retrak= tion beobacht= bar		41,o	36,o

c. Ergebnis.

Bei 21 Kranken, also bei 42 % war nach Magnesiumgabe eine Retraktion des Blutgerinsels nicht mehr beobachtbar. Der Zeitpunkt dieser maximalen Reaktion war nicht einheitlich. Er verteilte sich vorwiegend auf die erste und zweite Stunde post applicationem, um nach 24 Stunden wieder zum Ausgangswert zurückzukehren. (Siehe graphische Darstellung)

5 Kranke, das sind 1o % reagierten mit einer starken Verlängerung der Retraktionszeit bis zu 1oo und mehr Minuten. Die Kurvenmaxima lagen hierbei wiederum im Bereich der ersten und zweiten Stunde.

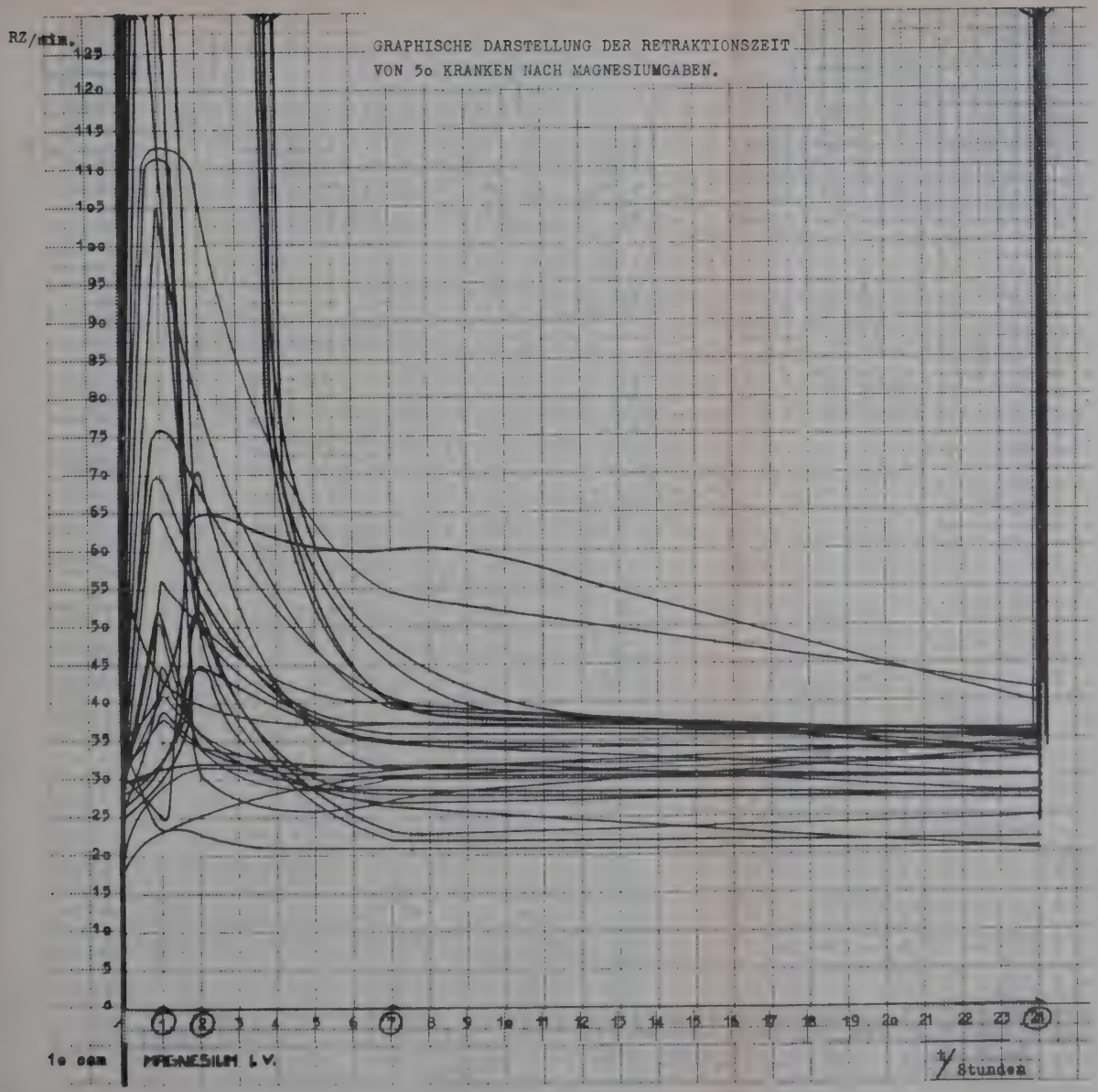
12 der untersuchten Kranken (24 %) reagierten mittelstark; Die Retraktionszeit war bei ihnen nach Magnesiumgabe um mehr als 2o Minuten verlängert.

Um nur 5 bis 2o Minuten war nach Magnesiumanwendung die Retraktionszeit bei 7 Untersuchten (14 %) verlängert. Diese Reaktion ist als schwach anzusprechen.

5 Patienten, also 1o % zeigten entweder keine Reaktion, oder eine Verkürzung der Retraktionszeit. Vorkommende Verlängerungen derselben waren nicht eindeutig auf Magnesium zurückführbar.

Auffallend ist, dass es sich bei den Versagern zum grösseren Teil um Kranke mit frischen Frakturen handelte. Es wäre denkbar, dass diese Beobachtung mit dem eingangs erwähnten Ca/Mg - Antagonismus in Zusammenhang steht, indem die Fraktur eine Calciummobilisation verursacht.

Nachdem die Streuung der Einzelmessung der Retraktionszeit mit einer Zeit von $\pm$ 5,17 Minuten festgestellt wurde, ist ausschliessbar, dass es sich bei den beschriebenen Verlängerungen der Retraktionszeit auf Magnesiumverabreichung um dem normalen Rhythmus unterliegende Schwankungen handelt.



Bei 21 von 5o Kranken blieb die Retraktion nach Magnesiumgaben vorübergehend aus, sodass die Retraktionszeit zahlenmässig nicht angegeben werden kann. In der graphischen Darstellung wird dieser Sachverhalt dadurch gekennzeichnet, dass die nicht messbaren Werte ins ∾ gerückt werden und in die Darstellung zurückkehren, sobald die Retraktion wieder beobachtbar wird.

Auch die postoperativen Schwankungen der Retraktionszeit befinden sich im Bereich dieser Streuung.

Die Verlängerung der Retraktionszeit auf Magnesiumgaben erscheint demnach erwiesen. Die antithrombotische Wirksamkeit des Magnesiums ergibt sich aus der bedeutsamen Stellung der Retraktion innerhalb der Pathogenese der "thrombogenen Krankheit." (Siehe Kapitel II)

d. Zusammenfassung.

Es wurde die Retraktionszeit nach Magnesiumgaben mittels der Methode von HIRSCHBOECK (2o) in Abständen von 1, 2, 7 und 24 Stunden kontrolliert. Dabei ergab sich eine vorübergehende Aufhebung der Retraktion bei 21 von 5o Kranken. 5 Patienten reagierten mit einer starken Verlängerung der Retraktionszeit bis zu 1oo und mehr Minuten. Bei 12 der 5o Untersuchten war die Retraktionszeit um mehr als 2o Minuten verlängert. Schwache Reaktion erwies sich bei 7 der 5o Fälle; Sie zeigten eine Verzögerung der Retraktionszeit um 5 bis 2o Minuten. 5 von 5o Kranken zeigten keine Veränderung der Retraktionszeit, die als von der Magnesiumgabe verursacht, anzusprechen wäre. Die erzielten Verlängerungen der Retraktionszeit liegen so weit ausserhalb der errechneten Streuung, dass sie als signifikante Reaktion auf Magnesium bezeichnet werden können.

VI. Zusammenfassung.

Für die vorliegende Arbeit war die Aufgabe gestellt, die Veränderung der Retraktionszeit nach Magnesiumanwendung zu prüfen.

Nach einer zusammenfassenden Darstellung der heutigen Auffassung des Blutgerinnungsvorganges, wurde insbesondere die dritte Phase der Blutgerinnung, die Retraktion eingehender behandelt. Die einzelnen Anschauungen über Ursachen und den Mechanismus der Retraktion wurden nebeneinandergestellt. Nach einer kurzen Darstellung der Funktion der Retraktion bei der Blutstillung, wurde die Bedeutung der Retraktion für die "thrombogene Krankheit", insbesondere für die Mobilisation und Verschleppung von Thromben erörtert.

Die in der Arbeit verwendete Methode der Bestimmung der Retraktionszeit nach HIRSCHBOECK-MATIS (2o) wurde mit den anderen in der Literatur angegebenen Methoden verglichen.

Weiterhin wurde auf die bisherigen Untersuchungen der Magnesiumwirkung auf die Blutgerinnung eingegangen, sowie auf frühere Untersuchungen zum Thema hingewiesen.

Im ersten Abschnitt des experimentellen Teiles der Arbeit wurde die Normalschwankung der Retraktionszeit ermittelt. Nach genauer Beschreibung der verwendeten Methode erfolgte eine Aufstellung über die bei 5o Chirurgisch - Kranken in jeweils 2 Einzelbestimmungen mit errechnetem Mittelwert erfolgten Untersuchungen der Retraktionszeit.

Aus den Ergebnissen errechnete sich ein Durchschnittswert von 32,3 Minuten mit einer Streuung der Einzelmessung von 16 %. Die Fehlergrenze des Ergebnisses lag bei o,73 Minuten. Die relative Streuung betrug somit 2,26 % vom

Durchschnittswert.

In 544 Einzelbestimmungen erfolgte im zweiten Abschnitt des experimentellen Teiles die Ermittlung der Veränderung der Retraktionszeit auf Magnesiumgaben. Mit der gleichen Methode, für die im ersten Abschnitt die Fehlerrechnung durchgeführt wurde, prüften wir 1, 2, 7 und 24 Stunden nach Anreicherung des Magnesiumspiegels im Blut die Retraktionszeit in wiederum zwei Einzelbestimmungen.

Bei 21 Kranken, also bei 42 % wurde nach Magnesiumgabe eine vorübergehende Aufhebung der Retraktion des Blutgerinnsels erzielt. Der Zeitpunkt dieser maximalen Reaktion war nicht einheitlich. Er verteilte sich vorwiegend auf die erste und zweite Stunde post applicationem, um nach etwa 24 Stunden wieder zum Ausgangswert zurückzukehren.

5 Fälle, das sind 1o % reagierten mit einer starken Verlängerung der Retraktionszeit bis zu 1oo und mehr Minuten.

12 der untersuchten Kranken (24 %) zeigten eine mittelstarke Reaktion; Die Retraktionszeit war nach Magnesiumgabe um mehr als 2o Minuten verlängert.

Um nur 5 bis 2o Minuten war nach Magnesiumapplikation die Retraktionszeit bei 7 Untersuchten (14 %) verlängert. Diese Reaktion ist als schwach anzusprechen.

Keine auf Magnesium zurückführbare Reaktion war bei 5 Kranken zu verzeichnen; Die Versagerquote beträgt somit 1o %.

Postoperative Schwankungen der Retraktionszeit befinden sich innerhalb des im ersten Teil errechneten Fehlers.

Die durch Magnesium erreichten Verlängerungen der Retraktionszeit liegen offenbar weit ausserhalb der normalen Streuung.

Der Einfluss des Magnesiums auf die Retraktionszeit im Sinne einer Verlängerung scheint erwiesen.

Herrn Professor Dr. G. H e g e m a n n danke ich für die Überlassung des Krankengutes, Herrn Privatdozent Dr. K. H. H a c k e t h a l für die Stellung des Themas und die wertvollen Anleitungen herzlich.

VII. Literaturverzeichnis.

1. ASTBURY, W. T.: Zit. P. Matis in Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungsphysiologische Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
2. BIERSTEDT, P., BORK F., GÜNTHER H. und G. SCHNEIDER: Über die Wirkung von Magnesiumsalzen auf Fibrinolyse und Blutgerinnung in vivo. Zschr. inn. Med. 12, 7oo (1957)
3. BIZZOZERO, J.: Über einen neuen Bestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose unf Blutgerinnung. Virchow. Arch. path. Anat. 9o, 267 (1882)
4. BRAUNSTEINER, H.: Thrombopathie und Thrombasthenie. Kap.: Funktion der Thrombocyten. Verlag Urban und Schwarzenberg Wien und Innsbruck (1955)
5. BUDTZ-OLSEN, O. E.: Zit. P. Matis in Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungsphysiologische Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
6. DAUBERT, K.: Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Meteorotrope Einflüsse bei der Entstehung der Thromboembolie. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
7. EBECKE, U. und F. KNÜCHEL: Über die Struktur des Fibringerüstes bei der Gerinnung. Pflügers Arch. 243, 65 (1939)
8. FEISSLY: Zit. K. H. Hackethal: Die Magnesiumprophylaxe und - Therapie von Thrombosen und Embolien. Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir. 27o, 35 (1951)
9. FENICHEL, R. L. und W. H. SEEGERS: Bovine platelets, serotonin and the retraction of bovine plasma clots. Amer. J. Physiol. 181, 19 (1955)
1o. FONIO, A.: Die qualitative und quantitative Beurteilung der Retraktion bei der Antikoagulantienbehandlung. Schweiz. med. Wschr. 84, 785 (1954)
11. FONIO, A. und J. SCHWENDENER: Die Thrombocyten des menschlichen Blutes. Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern (1942)
12. FRANK, E.: Die essentielle Thrombopenie. Berlin. klin. Wschr. 52, 454, 49o (195o)

13. HACKETHAL, K. H.: Vorläufige Mitteilungen über den Ein=fluss von Magnesium auf die Fibrino - bzw. Thromboly=se. Klin. Wschr. 17, 315 (1949)
14. HACKETHAL, K. H.: Thromboseprophylaxe mit gerinnungshem=menden Mitteln an Hand des Blutgerinnungstestes. Göt=tinger Med. Ges. (1950)
15. HACKETHAL, K. H.: Die Magnesiumprophylaxe und - Therapie von Thrombosen und Embolien. Langenbecks Arch. und Dtsch. Z. Chir. 270, 35 (1951)
16. HACKETHAL, K. H.: G. Hegemann: Allgemeine und Spezielle Chirurgische Operationslehre. 2. Tl. Kap.: Thrombose und Thrombusembolie. Springerverlag, Berlin, Göttin=gen, Heidelberg (1958)
17. HEINRICH, H. G.: Prophylaxe und Therapie thrombotischer Zustände mit Magnesium. Zschr. inn. Med. 12, 17 (1957)
18. HARTERT, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 293 (1952)
19. HAYEM, G.: Zit. P. Matis in Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungs=physiologische Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
20. HIRSCHBOECK, J. S.: Zit. F. Knüchel in Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thrombo=embolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Blutgerinnung und Untersuchungsmethoden. Verlag Fried=rich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
21. JÜRGENS, R.: Die Blutplättchen und ihre Bedeutung für Blu=tungsneigung und Thrombusbildung. Dtsch. med. Wschr. 77, 1265 (1952)
22. JÜRGENS, R. und A. STUDER: Zit. P. Matis in Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die throm=boembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungsphysiologische Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
23. KAULLA, von: Zit. P. Matis: Eine Methode zur Bestimmung der Retraktionszeit. Dtsch. med. Wschr. 74, 618 (1948)
24. KNÜCHEL, F.: Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Blutgerinnung und Untersuchungs=methoden. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)

25. MARX: Zit. W. Pfeiffer: Magnesiumwirkung bei Thrombose und Embolie. Ärztl. Prax. 8, 12 (1956)
26. MATIS, P.: Eine Methode zur Bestimmung der Retraktionszeit. Dtsch. med. Wschr. 74, 618 (1949)
27. MATIS, P.: Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungsphysiologische Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
28. MATIS, P. und R. Gross: Methodisches und Statistisches über die Retraktionszeit beim Gesunden und ihre Beziehungen zur Thrombocytenzahl und zur Gerinnungszeit. Med. Welt. 15, 492 (1951)
29. MORAWITZ, P.: Die Chemie der Blutgerinnung. Erg. Physiol. 4, 307 (1905)
30. MÜNNICH: Zit. W. Pfeiffer: Magnesiumwirkung bei Thrombose und Embolie. Ärztl. Prax. 8, 12 (1956)
31. NAEGELI, Th. und P. MATIS: Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Die Thromboembolie als Krankheit. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
32. QUICK, A. J.: Zit. P. Matis in Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolische Erkrankung und ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungsphysiologische Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
33. QUICK, A. J., SHANBERGE J. N. und M. STEFANINI: Zit. P. Matis und R. Gross: Methodisches und Statistisches über die Retraktionszeit beim Gesunden und ihre Beziehung zur Thrombocytenzahl und Gerinnungszeit. Med. Welt. 15, 492 (1951)
34. ROSKAM, J.: Zit. P. Matis in Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungsphysiologische Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stuttgart (1955)
35. SCHNITZLER, B.: Thromboseprophylaxe mit Magnesium. Münch. med. Wschr. 99, 81 (1947)
36. SEILLER, S.: Beitrag zur antithrombotischen Wirksamkeit des Magnesiums. Dissertation, Münster (1957)
37. TOKANTINS, L. M.: Platelets and spotaneous Syneresis of Blood Clots. Amer. J. Physiol. 110, 2 (1943)

38. VOELKEL, W.: Über die Magnesiumwirkung auf die Throm=
bocyten des menschlichen Blutes. Dissertation,
Marburg (1953)
39. WAGNER, W.: Thrombosegefährdung und Prophylaxe in der
allgemeinen Praxis. Med. Klin. 51, 1o93 (1956)
4o. WOLPERS, C. und H. RUSKA: Strukturuntersuchungen zur
Blutgerinnung. Klin. Wschr. 18, 1o93 (1956)
41. ZANDT HAWN, C. van und K. R. PORTER: Zit. P. Matis in
Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge und H.
Sachs: Die Thromboembolischen Erkrankungen und
ihre Behandlung. Kap.: Gerinnungsphysiologische
Grundlagen. Verlag Friedrich Karl Schattauer, Stutt=
gart (1955)

Lebenslauf.

Am 13. Oktober 1930 wurde ich als Tochter des Elektro-Ingenieurs Heinrich Preissler und seiner Ehefrau Theresia in Mirschowitz/Böhmen geboren. Ich besuchte von 1936 bis 1944 die Volks- und Bürgerschule in Haid/Böhmen. Seit der Vertreibung im Jahre 1945 lebte unsere Familie in Grossheubach bei Miltenberg/Main. In Miltenberg besuchte ich vom Jannuar 1947 bis Juli 1948 eine Mädchenmittelschule. Am 1. September 1948 trat ich in die 6. Klasse des Gymnasiums mit Oberrealschule in Miltenberg ein und legte dort im Juli 1951 meine Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1951/52 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Würzburg. Nach meinem vorklinischen Studium legte ich in Würzburg meine vorärztliche Prüfung ab. Die ersten drei klinischen Semester immatrikulierte ich weiterhin in Würzburg und wechselte nach dem Wintersemester 1956 an die Universität Erlangen über, wo ich die drei letzten klinischen Semester belegte. Im Februar 1958 beendete ich die ärztliche Prüfung und widmete mich anschliessend meiner Dissertationsarbeit.